

**Zum Nachweis
der Thiuramdisulfide und Dithiocarbamate**

**Antabus, Thiuram, Diäthylthiocarbamat
und Dimethylthiocarbamat**

von
Hans Amon
aus Bamberg

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Zum Nachweis der Thiuramdisulfide und Dithiocarbamate

(Antabus, Thiuram, Diäthylthiocarbamat
und Dimethylthiocarbamat)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Hans Amon
aus
Bamberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan : Prof. Dr. W.D. Keidel

Referent : Frau Dr.Dr.M. Geldmacher- v.Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung : 28.4.1965

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Geschichte der Dithiocarbamate und Thiuramdisulfide	5
2. Ihre heutige Verwendung in der Gummi-industrie, Landwirtschaft, Lebensmittel-chemie und	5
3. Medizin	
a) TMTD zur Behandlung verschiedener Hauterkrankungen	6
b) Antabus zur Behandlung des chroni-schen Alkoholismus (Erfolge, Todesfälle)	6
4. Toxikologie und Pharmakologie des TMTD und Antabus	7
a) Symptome einer Vergiftung	7
b) Abbau der Verbindungen im Organismus	9
5. Verschiedene Nachweisverfahren für Antabus und TMTD	10
6. Problemstellung	14
7. Kristallisierende Kupferkomplexe	16
Neigung der organischen Disulfide und Dithiocarbamate, mit 2-wertigen Metallen unter Komplexbildung zu reagieren	
8. Eigene Versuche:	18
Prüfung der Komplexbildung im Mikrozen-trifugenglas und auf dem Objektträger für:	
a) Tetramethylthiuramdisulfid	18
b) Na-Dimethyldithiocarbamat	19
c) Tetraäthylthiuramdisulfid	19
d) Na-Diäthylldithiocarbamat	19
9. Schmelzpunktbestimmung für:	19
a) Cu-Tetramethylthiuramdisulfid	20
b) Cu-Dimethyldithiocarbamat	20
c) Cu-Tetraäthylthiuramdisulfid	21
d) Cu-Diäthylldithiocarbamat	21
10. Elementaranalyse zur Klärung der Konfiguration des Komplexes	23

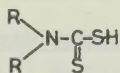
11. Dünnschichtchromatographischer Nachweis	24
12. Prüfung der Methode mit Mageninhalt	25
13. Arbeitsanleitung	26
14. Zusammenfassung	27

Abkürzungen chemischer Verbindungen, die in dieser Arbeit
benutzt wurden:

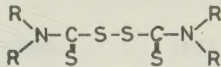
Tetramethylthiuramdisulfid:	TMTD, Thiuram
Dimethyldithiocarbamat:	DMDC
Tetraäthylthiuramdisulfid:	TTD, Antabus, Disulfiram
Diäthylthiuramdisulfid:	DDC

1. Geschichte der Dithiocarbamate und Thiuramdisulfide.

Die Dithiocarbamate



und die ihnen chemisch verwandten Thiuramdisulfide



wurden in den Anfangsjahren der Schwefelchemie entdeckt.

Die Dithiocarbamate werden zuerst erwähnt von Debus in "Liebigs Annalen der Chemie" im Jahre 1850. Delepine, einer der Pioniere auf diesem Gebiete, entdeckte die große Metallbindungseigenschaft dieser Stoffe.

Heute werden die Dithiocarbamate und die ihnen in ihrer Struktur nahestehenden Thiuramdisulfide in vielfältiger Weise verwendet. In der Gummiindustrie sind sie von großer Bedeutung bei der Vulkanisation als Akzelleratoren und Antioxidantien, dies gilt besonders für das Tetramethylthiuramdisulfid.

2. Ihre heutige Verwendung in der Gummiindustrie, Landwirtschaft, Lebensmittelchemie.

Die Forschung der letzten 25 Jahre zeigte den großen Einfluß der Dithiocarbamate auf biologische Systeme. Eben wegen dieser biologischen Aktivität wurden sie mehr und mehr angewendet auf dem Gebiete der Landwirtschaft, Lebensmittelchemie und Medizin.

Guy berichtete als erster in den Jahren 1936 und 1937 über die Wirkung der Dithiocarbamate, besonders eines bestimmten Thiuramdisulfids, auf blattfressende Insekten, und Martin studierte ihre fungizide Wirkung. Auf Grund dieser Eigenschaften sind heute eine Vielzahl von Präparaten im Handel, wie z.B. Thiotox, Pomarsol-forte, Ceredon, Thiravit, Alentiram und viele andere, alles Präparate auf Dithiocarbamat- bzw. Thiurambasis.

S o u c i und M e r g e n t h a l e r erwähnen, daß Tetramethylthiuramdisulfid und Tetraäthylthiuramdisulfid als wertvolle Stabilisatoren für Butter aus gesäuertem Rahm gebraucht werden. Zur Erhaltung von Kühlhausbutter wurden 50-150 mg/kg TMTD bzw. 10-20 mg/kg TETD vorgeschlagen. 15%ige Lösungen dieser Stoffe sollen gegen Weißfäule bei Weintrauben wirksam sein, aber nicht genügend gegen Mehltau. Dabei sei die Keimfähigkeit der Früchte nicht vermindert, sondern im Gegenteil erhöht im Sinne einer Hormonwirkung.

3. Die Verwendung von TMTD und Antabus in der Medizin.

a) TMTD zur Behandlung verschiedener Hauterkrankungen

In der Medizin wurden die genannten Verbindungen zuerst verwendet zur Behandlung verschiedener Hauterkrankungen. G o r d o n berichtete als erster im Jahre 1942 über den Gebrauch von Tetramethylthiuramdisulfid in der Behandlung von Skabies. Bekannte Präparate in dieser Art sind das Nobekzem und Nobecutan, ein aufsprühbarer Wundverband, der Tetramethylthiuramdisulfid als Bakterizid enthält.

b) Antabus zur Behandlung des chronischen Alkoholismus.

Das bekannteste und in der Medizin am häufigsten verwendete Thiuramdisulfid aber ist Tetraäthylthiuramdisulfid, bekannt unter der Handelsbezeichnung " A N T A B U S ". Seit der Verwendung dieses Präparates zur Behandlung des chronischen Alkoholismus durch H a l d, J a c o b s e n und L a r s e n im Jahre 1948, wurde es bei Zehntausenden von Menschen in den verschiedensten Teilen der Welt mit zum Teil gutem Erfolg angewendet. Aber es ereigneten sich auch bald Todesfälle, die der Einwirkung von Antabus zugeschrieben wurden.

So beschreiben I l l c h m a n - C h r i s t und P r i b i l l a im Jahre 1953 13 solche Fälle und einen, der sich

in einer Klinik ereignete. Freilich konnte nur in 4 Fällen mit Sicherheit als Todesursache eine abnorm starke Antabus-Alkohol-Reaktion festgestellt werden.

Als Antabus-Alkohol-Reaktion bezeichnet man die Symptome, die sich unter der Wirkung von Antabus bei Alkoholgenuß einstellen. Hierbei wird der normale Abbau des Alkohols gestört infolge einer Hemmung der Acetaldehydoxidase (K j e - l g a r d 1949). Bei weiterem Alkoholgenuß kommt es zu einem Anstieg des Acetaldehyds bis zu solchen Werten, die leicht, vor allen Dingen bei kreislaufabilen Menschen, unter Ausprägung verschiedener Symptome zum Tode führen können.

Aus diesem Grunde erscheint es uns angebracht, auf die Pharmakologie und Toxikologie der Dithiocarbamate bzw. der Thiurame und hier besonders des Tetramethylthiuramdisulfids und des Tetraäthylthiuramdisulfids näher einzugehen.

4. Toxikologie und Pharmakologie von TMTD und Antabus.

a) Symptome einer Vergiftung.

Nach M o e s c h l i n hat TMTD die gleichen toxischen Eigenschaften wie Antabus und ruft bei akzidenteller Einnahme ohne Alkohol (Letaldosis ca. 0,5 g/kg) Nausea, Erbrechen, Durchfälle, Ataxie, Hypothermie, Hypotonie und schließlich eine aufsteigende Paralyse mit evtl. tödlicher Atemlähmung hervor.

Die Weltgesundheitsbehörde hat für Antabus (Tetraäthylthiuramdisulfid, TETD) den Namen Disulfiram geprägt. Im pharmazeutischen Handel gibt es verschiedene Präparate wie Aversan oder Abstinyl, am meisten dürfte aber Antabus bekannt sein.

Die chemische Entwicklung des Antabus verdankt man vor allem H a l d und J a c o b s e n. Ohne Alkoholgenuß wird das Medikament im allgemeinen gut vertragen, meist ohne Nebenwirkungen. Nach Alkoholeinnahme kommt es jedoch zu einem schweren Vergiftungsbild, dessen eigentlicher

Mechanismus bis heute nicht sicher geklärt ist. Gesichert ist nur eine Hemmung der Alkoholdehydrogenase (Acetaldehyd-oxidase) und ein starker Anstieg des Acetaldehyds im Blut. Dies bewiesen die Versuche mit Isotopen-markiertem Alkohol von Casier und Pollet.

Symptomatologie der Vergiftung (Macklin, Chappuis und Sohns): Kopf- und Nackenrötung, Rötung der Konjunktiven bis zum Konjunktivalödem, Schwitzen, Dyspnoe und Hyperpnoe, Tachykardie, Absinken des Blutdruckes, gelegentlich bis zum Kreislaufkollaps, Erbrechen und Schläfrigkeit. Subjektiv werden Wärmegefühl, Schwindel, Kopfschmerzen, Engigkeit und Druckgefühl auf der Brust, Herzklopfen, Taubheitsgefühl, Nausea, Müdigkeit und Schlafbedürfnis und oft eine starke Angst empfunden.

Im Gegensatz zu Untersuchungen von Nelson, Lecoq, Hine, Seibert, Higgins und Ryan an Kaninchen konnten auch Rosenmund und Siegenthaler zeigen, daß die Alkohol-Antabus-Reaktion mit einer starken Acetyldehydvermehrung im Blut einhergeht. Dies dürfte aber nicht die alleinige Ursache der starken toxischen Reaktion sein. Antabus ruft nämlich nach Alkoholgenuß die gleichen Symptome hervor, wie wenn nach der Cyanamid- sowie Nitroglykolaufnahme und nach Genuß mancher Pilze wie z.B. der Tintlinge Alkohol genossen wird. Eine analoge Reaktion wird auch bei der Verabreichung des Tolbutamids (Sulfonylharnstoff: Rastinon, Artosin), einem Antidiabetikum beobachtet (Büttner), wenn Äthanol genossen wird.

Waris hat über die Vergiftung einer 24-jährigen Frau mit 18 g Antabus ohne Alkoholgenuß berichtet. Die klinischen Symptome waren Nausea, Erbrechen, Gastroenteritis, Kopfschmerzen, Ataxie und eine vorübergehende Albuminurie. Erholung trat innerhalb von 5 Tagen ein.

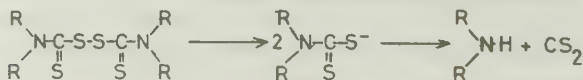
Wie für die Diagnose einer Vergiftung die klinischen Symptome von großer Bedeutung sind, so ist es ebenso wichtig für eine gezielte Therapie, den Abbau oder die verschiedenen Abbaustadien des Giftes zu kennen, um hier therapeutisch eingreifen zu können.

b) Abbau der Verbindungen im Organismus.

Antabus wird im menschlichen Körper langsam in Sulfat abgebaut. Bei einem Menschen, der 2 g Antabus erhielt, fand Eldjarn (1950) 10% im Stuhl unverändert ausgeschieden; ca. 20% befanden sich noch nach 6 Tagen im Körper, während der Rest davon hauptsächlich im Urin als Sulfat erschien. Kleine Mengen von nicht abgebautem Antabus und seiner reduzierten Form, der Diäthylldithiocarbamidsäure, wurden ebenfalls im Urin gefunden. Antabus wird also zu Diäthylldithiocarbamidsäure abgebaut. 6 Stunden nach der Einnahme liegt 1/3 des Plasma-Antabus in der red. Form vor.

Antabus sammelt sich hauptsächlich in den Nebennieren in der Leber und der Milz an (Eldjarn 1950). Die Hemmung der zellulären Respiration durch Antabus kann verhindert werden durch Ascorbinsäure. Aus diesem Grunde glauben Nowinski und Mitarbeiter (1950), daß Antabus die Wirkung eines Wasserstoffakzeptors hat.

In der Rattenleber wandelt sich Antabus langsam in Schwefelkohlenstoff um. Die CS₂-Menge nimmt durch TPN und Glucose-6-Phosphat in Anwesenheit von Mn⁺⁺ und Nikotinamid (Johnson und Prichett 1952) zu. Es ist wahrscheinlich, daß das Diäthylldithiocarbamat-Ion Schwefelkohlenstoff und Diäthylamin bildet. CS₂ kann man nachweisen in der Ausatemungsluft der Ratten, die Antabus oder die reduzierte Form (Diäthylldithiocarbamidsäure) erhielten. Diese Daten lassen folgenden Abbau des Antabus vermuten:

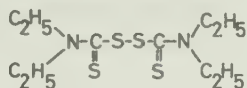


F i s c h e r und B r a n t n e r (1963) konnten Antabusaufnahme im Blut nicht nachweisen, sondern nur noch Diäthylthiocarbamat. Bei der Inkubation von Kaninchen- und Menschenblut (bei 37°C), dem Antabus oder Diäthylthiocarbamat zugesetzt worden war, beobachteten sie das Freiwerden von CS₂ und H₂S.

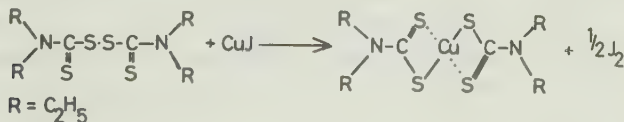
5. Verschiedene Nachweisverfahren für Antabus und TMTD.

Auf Grund der vielfältigen Anwendbarkeit dieser Verbindungen in der Industrie, Landwirtschaft, Lebensmittelchemie und Medizin sind verschieden Verfahren zu ihrem Nachweis entwickelt worden.

A N T A B U S (Tetraäthylthiuramdisulfid)

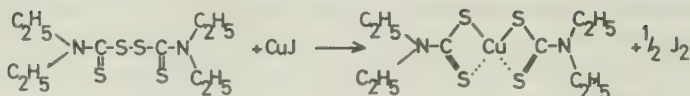


1. 1949 entwickelte F r e d g a eine Methode zur Bestimmung des Tetraäthylthiuramdisulfids und einige Jahre später benützten L i n d e r h o l m und B e r g diese Methode, um kleine Mengen von Antabus im Blut und Urin zu bestimmen. Diese Methode ist anwendbar für andere tetraalkylsubstituierte Thiuramdisulfide und fußt auf einer Reduktion des Thiuramdisulfids mit Kupfer-1-jodid und der spektrophotometrischen Bestimmung des intensiv gefärbten Kupfer-2-Komplexes:



2. D o m a r, F r e d g a und L i n d e r h o l m entwickelten 1949 eine Methode zum Nachweis des Disulfirams im Urin und im Stuhl. Sie fußt gleichfalls auf der Reaktion des Tetraäthylthiuramdisulfids mit Kupferjodid, wofür sie fol-

gende Gleichung aufstellten:



Urin oder Stuhl wird mit einer bekannten Menge Tetrachlorkohlenstoff extrahiert und, wenn es nötig ist, zentrifugiert, um eine klare Lösung zu erhalten. Hierauf wird der Tetrachlorkohlenstoff eingeeengt und mit 0,5 g pulverisiertem Kupferjodid 5-10 min. lang geschüttelt. Dann wird filtriert und die Extinction im Pulfrich-Photometer (Filter S 66 violett und 2 cm Küvetten) festgestellt. Das Kupferdiäthylthiocarbamat, das die Autoren isolierten, zeigte einen Schmelzpunkt von 193-194°C.

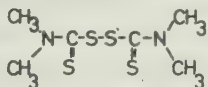
3. Linderholm und Berg veröffentlichten 1950 eine Methode zur Bestimmung des Disulfirams im Blut und Urin. Sie gleicht der von Domar und Mitarbeitern.
4. Divatia, Hine und Burbridge entwickelten 1952 eine Methode zur Bestimmung des Antabus im Blut und im Urin. Zu dem Äthylendichloridextrakt wurden Kupfersulfat und Phosphatpuffer hinzugefügt und der entstehende intensiv gefärbte Kupfer-Antabus-Komplex spektrophotometrisch bestimmt.
5. Salvesen und Domange (1955) weisen Disulfiram colorimetrisch nach, indem sie die Eigenschaft des Kupfers ausnutzten, mit Disulfiram eine Verbindung zu bilden, die bei 434 nm ein Absorptionsmaximum besitzt. Hierzu lösten sie Disulfiram in Aceton und gaben Kupferspäne dazu.
6. Alha, Hjelt und Tamminen (1957) bestimmten Antabus spektrophotometrisch über das Kupferdiäthylthiocarbamat, das entstand, wenn wässriges Kupfersulfat zu einem Äthylalkoholextrakt von Antabus hinzugegeben wurde. Sie führten auch eine Schmelzpunktbestimmung des CuDDC

durch, wobei sie einen Schmelzpunkt von 195-197°C erhielten. Bestimmt wurde Antabus im Darminhalt. Gleichzeitig bestimmten sie den Acetaldehyd- und Alkoholgehalt des Blutes.

7. Fischer und Brantner (1963) wiesen Antabus im Blut nach. Sie extrahierten mit Methylenchlorid oder perforierten mit Äther, nachdem sie dem Blut einen Phosphatpuffer von $pH = 3,5$ zugesetzt hatten. Der Extrakt wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und über Polyamid gereinigt. Quantitativ bestimmten sie Diäthylthiocarbamat durch Ausbleichen einer Jodacidlösung nach Zusatz des Diäthylthiocarbamidhaltigen Extraktes im Kolorimeter.
8. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß auch Kupferbestimmungen mit Na-Diäthylthiocarbamat beschrieben sind:

Callan und Henderson 1929 bestimmten Spuren von Kupfer mit Na-Diäthylthiocarbamat, ebenso Ovenston und Parker 1950.

Tetramethylthiuramdisulfid (TMTD):

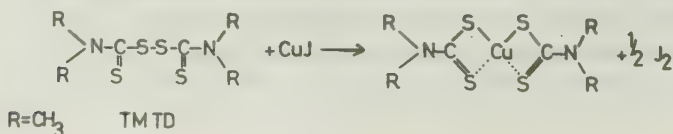


1. Scheele und Gensch (1953-1954) bestimmten TMTD mit Kupfer-2-sulfat in Anwesenheit von Hydrochinon. Die gleichen Autoren reduzierten TMTD mit Kaliumcyanid zum Monosulfid und titrierten das gebildete Kaliumthiocyanat mit Silbernitrat.
2. Iijima und Eguchi (1956) reduzierten TMTD mit Natriumthiosulfat zum Dithiocarbamat. Mit Kupfer-2-sulfat bildet sich das Kupfer-2-dimethylthiocarbamat, das dann spektrophotometrisch bestimmt wird.

I i j i i m a (1956) reduzierte TMTD mit wässrigem Natriumsulfid und zerstörte das Dithiocarbamat mit Säure. Das sich bildende Kohlenstoffdisulfid titrierte er als Xanthogenat.

3. F i r e s t o n e und V o l l m e r (1956) benutzten eine infrarot- spektrophotometrische Methode und K a l a s h e v a (1956) entwickelte eine polarographische Methode zur Bestimmung des TMTD.
4. S t e p a n o v a (1956) bestimmte TMTD in Gummigemischen und Vulkanisationsprodukten durch eine photokolorimetrische Methode, die auf einer Farbreaktion des TMTD mit Kobalt-2-chlorid in einem Äthanol-Benzin-Medium beruht.
5. K e p p e l (1956) isolierte TMTD durch Extraktion mit Chloroform. Kupferchlorid wird dann hinzugegeben und der gebildete Komplex spektrophotometrisch bei 420 nm bestimmt.
6. B a r r, C l a r k und J a c k s (1957) erarbeiteten eine Mikromethode zur Bestimmung des TMTD und des Dimethyldithiocarbamat mittels Säurezersetzung und anschließender Dampfdestillation des gebildeten Dimethylamins im Überschuß von Alkali. Das Amin wird anschließend als Kupfer-2-N,N-dimethyldithiocarbamat bestimmt.
7. Nach einer neueren Arbeit von L o w e n (1961) kann TMTD potentiometrisch in Anwesenheit von Ferbam (Eisen-3-N,N-dimethyldithiocarbamat) bestimmt werden.

Im Wesentlichen fußen alle kolorimetrischen Methoden auf der von F r e d g a (1949), die man schematisch, wie folgt, wiedergeben kann:



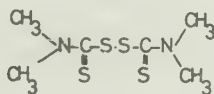
Die Reaktion zwischen der Kupfer-1-Verbindung und TMTD verläuft schnell und quantitativ. Der intensiv gefärbte Kupfer-2-Komplex wird dann spektrophotometrisch bestimmt.

6. Problemstellung

Da aber kolorimetrische Verfahren relativ unspezifisch und für die forensische Toxikologie nicht ausreichend sicher sind, versuchten wir in der vorliegenden Arbeit, ein spezifisches, mit einfachen Mitteln auszuführendes Nachweisverfahren zu entwickeln, das sollte sich auf den aus lösungsisolierten Kupferkomplexen aufbauen.

Dabei konzentrierten wir uns auf 4 Substanzen:

1. Tetramethylthiuramdisulfid (TMTD):



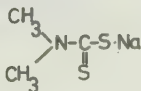
Handelsnamen: Tersan 75, Arasan, Fernasan, Nomer-san, Pomarsol, TMTD, Tuads, Tulisan, Thiotox, Ceredon, Thiravit, Alentiram u.a.

Chemische Eigenschaften: Weisse Kristalle (aus Chloroform und Alkohol)

Schmelzpunkt: 155-156°C. Mol.Gew.240,6.

Löslichkeit: Unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther, löslich in Chloroform und Aceton.
Wird zersetzt durch Säuren. (Beilstein)

2. Na-Dimethyldithiocarbamat (Na-DMDC):



TMTD wurde uns freundlicherweise von den Bastian-Werken München und den Bayer-Werken Leverkusen zur Verfügung gestellt. Als Schmelzpunkt fanden wir für TMTD (Bastian) 155°C , für TMTD (Bayer) 154°C .

Na-Dimethyldithiocarbamat und Na-Diäthyldithiocarbamat stellten uns freundlicherweise die Bayer-Werke Leverkusen zur Verfügung.

Tetraäthylthiuramdisulfid erhielten wir freundlicherweise von dem Tosse-Werk Hamburg.

7. Kristallisierende Kupferkomplexe.

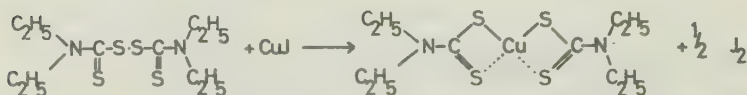
In der Literatur wird des öfteren erwähnt, daß die organischen Disulfide und Dithiocarbamate dazu neigen, mit zweiwertigen Metallen unter Komplexbildung zu reagieren (La Coste Earning, Wiberly). In der vorliegenden Arbeit wurde die Reaktion mit dem Kupfer-2-Salz geprüft.

Obwohl die meisten im vorstehenden als Nachweisverfahren für TMTD und Antabus genannten kolorimetrischen Bestimmungsmethoden über die Bildung des Cu-Komplexes in Lösung durchgeführt werden, isolierten nur wenige der Autoren den kristallinen Cu-Komplex.

- a) Callan und Henderson (1929) verwendeten zur Kupferbestimmung diäthyldithiocarbamidsaures Natrium und sprechen von einem Niederschlag, der sich nach einiger Zeit bildet, den sie aber nicht näher untersuchten.
- b) Bei der Reaktion des Disulfirams (Tetraäthylthiuramdisulfid) mit Cu-Salzen in geeigneten Lösungen wird leicht CuDDC (Kupferdiäthyldithiocarbamat) gebildet (Hald et al. 1948; Domar et al. 1949; Fredga 1950; Tamminnen und Hjelt 1950); es ist in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich mit einer

charakteristischen braunen Farbe und mit einem charakteristischen Absorptionsspektrum. Alha, Hjel t und Tamm i-
ne isolierten beim Nachweis von Antabus im Darminhalt Kupferdiäthylthiocarbamat mit einem Schmelzpunkt von 195-197°C.

- c) Domar, Fred ga und Linderholm 1949 fanden, wie bereits erwähnt, daß eine Lösung von Tetraäthylthiuramdisulfid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Benzin, Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform mit Kupferjodid reagiert nach der Formel:



Die Lösung hat eine intensiv braune Farbe und ist zur photometrischen Untersuchung geeignet. Die Reaktion erfolgt schnell und scheint quantitativ zu erfolgen. Das Kupferdiäthylthiocarbamat, das aus der Lösung isoliert wurde, hatte einen Schmelzpunkt von 193-194°C.

- d) M. Geldmacher - v. Mallinckrodt erwähnt, daß Antabus (Tetraäthylthiuramdisulfid) mit Kupfer-2-Salzen in Form, Farbe und kristalloptischen Eigenschaften gut zu definierende, schmutzig-olivgrüne Nadeln liefert. Zur Reaktion wurde das von Tschugaeff 1908 angegebene Kupferreagenz verwendet (2 g CuCl_2 , 10 ml H_2O , 2,5 ml konz. HCl d = 1,19) das mit Äthandithioldiäthyläther und Äthandithiolumethyläthyläther (aus den Schädlingsbekämpfungsmitteln Systox, Disyston, Metasystox und Thiometon) gut charakterisierbare Kristalline Komplexe geliefert hatte.

(Tschugaeff fand 1908, daß organische Disulfide von der Formel $\text{R}-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{S}-\text{R}$ ($\text{R}=\text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5; \text{C}_3\text{H}_7; \text{C}_4\text{H}_9; \text{C}_5\text{H}_{11}; \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$) mit Kupferchlorid dunkelgrüne Kristallkomplexe bilden, wogegen eine Kristallbildung mit Disulfiden der allgemeinen Formel $\text{R}-\text{S}-\text{S}-\text{R}, \text{R}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}, \text{R}-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\text{R}$ und

$R-S-(CH_2)_5-S-R$ nicht eintritt. Er nahm an, daß das Kupferatom bei Verbindungen des Typs $R-S-(CH_2)_2-S-R$ an die beiden Schwefelatome gebunden wird, wodurch ein stabiler Fünfring entsteht.)

Ziel unserer Arbeit war es, mit einfachen Mitteln ein spezifisches Nachweisverfahren für Tetraäthylthiuramdisulfid (Antabus) und Tetramethylthiuramdisulfid (TMTD) zu entwickeln.

8. Eigene Versuche

Ausgehend von der Beobachtung von M. G e l d m a c h e r - v. M a l l i n c k r o d t führten wir die Versuche sowohl auf dem Objektträger als auch im Mikrozentrifugenglas durch.

Die Versuche im Mikrozentrifugenglas wurden mit einem alkoholischen Kupferreagenz (2 g $CuCl_2$, 10 ml Äthanol, 2,5 ml conc. HCl $d = 1,19$) durchgeführt.

Technik der Kristallherstellung auf dem Objektträger:

Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, hier anstelle des alkoholischen Kupferreagenz das wässrige zu nehmen, das schon T a c h u g a e f f verwendet:

Ausführung: 0,01 ml Substanzlösung auf dem Objektträger geben und verdampfen lassen, sodann 0,2 ml wässriges Kupferreagenz (2 g $CuCl_2$, 10 ml H_2O , 2,5 ml konz. HCl $d = 1,19$) hinzugeben und Deckgläschen auflegen. Dadurch erreicht man eine größere Empfindlichkeit und ein saubereres Arbeiten.

a) Tetramethylthiuramdisulfid (TMTD):

Zu 0,2 ml alkoholischem Kupferreagenz in einem Mikrozentrifugenglas wurden 0,01 ml TMTD-Chloroformlösung in absteigender Konzentration gegeben.

Hierbei bildet sich im Mikrozentrifugenglas noch mit 50 μ nach ca. 1 Std. dunkle, schwarzgrüne, glänzende Nadeln.



Bild1



Bild 2



Bild3

Auf dem Objektträger entstanden die Kristalle noch bei Einsatz von 1,5 μ . Unter dem Mikroskop zeigten sich hellgrüne bis braune Kristalle von nadelförmiger Gestalt (Bild 1).

b) Natriumdimethyldithiocarbamat:

Es wurde in gleicher Weise vorgegangen wie bei TMTD. Im Mikrozentrifugenglas bildeten sich noch mit 200 μ dunkle, schwarzgrüne, glänzende Nadeln.

Aus dem Objektträger entstanden noch bei Einsatz von 6 μ Kristalle, die in Form, Farbe und kristalloptischen Eigenschaften den TMTD-Kristallen auffallend ähnlich waren (Bild 2).

c) Tetraäthylthiuramdisulfid (Antabus):

Die Verfahrenstechnik war die gleiche wie bei TMTD. Dabei erhielt man im Mikrozentrifugenglas noch mit 100 μ dunkle, schwarzgrüne, glänzende Platten.

Auf dem Objektträger bildeten sich noch mit 1,5 μ Kristalle, die unter dem Mikroskop eine plattenförmige Gestalt und im polarisiertem Licht Polychroismus zeigten (Bild 3).

d) Natriumdiäthylthiocarbamat:

In gleicher Weise wie bei Antabus erhielt man im Mikrozentrifugenglas noch mit 200 μ dunkle, schwarzgrüne, glänzende Platten.

Auf dem Objektträger bekam man noch mit 6 μ Kristalle, die in Form, Farbe und kristalloptischen Eigenschaften mit den Antabus-Kristallen praktisch identisch waren.

9. Schmelzpunktbestimmung

Um einen genauen Schmelzpunkt zu erhalten, versuchten wir, die Kupferkomplekxkristalle durch Umkristallisieren möglichst rein zu erhalten. Bei diesem Versuch stießen wir aber auf einige Schwierigkeiten. Es wurden ca. 30 Lösungsmittel geprüft, in denen sich die Kristalle durch Erwärmen zwar in

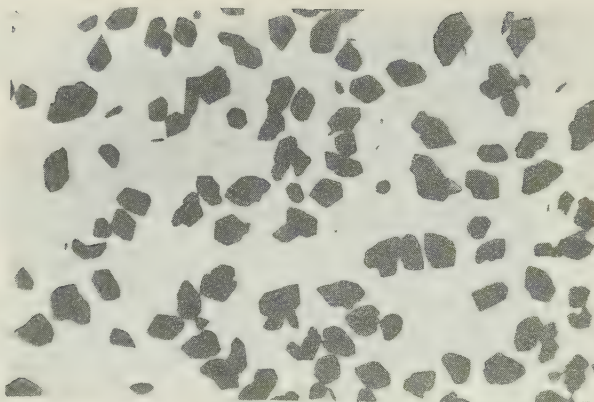


Bild 5

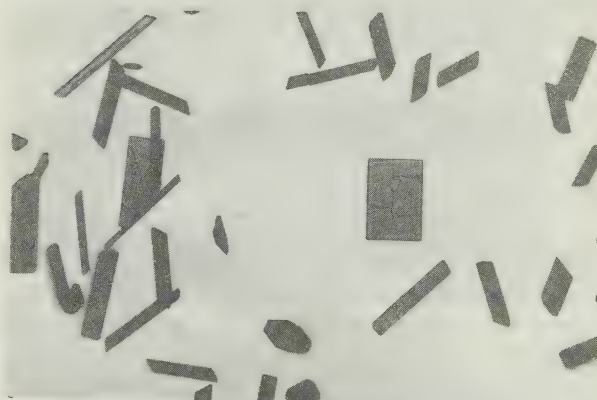


Bild 6

den meisten Fällen leicht lösen ließen, aber beim Abkühlen nicht wieder auskristallisierten. Erst als wir die Kristalle nach dem Erwärmen in eine Gefriertruhe mit -20°C brachten, begann die Kristallbildung nach einer halben Stunde und nach einer vollen Stunde war die Substanz wieder in ausreichender Menge auskristallisiert.

Zur Bestimmung des Schmelzpunktes wurden die im Zentrifugenglas entstandenen Kristalle abzentrifugiert und von der überstehenden Lösung durch Dekantieren befreit. Sodann wurde nach der oben genannten Methode umkristallisiert und die nach 12 Std. entstandenen Kristalle von der Lösung befreit und über konz. Schwefelsäure getrocknet. Im einzelnen erhielt man für:

a) Cu-Tetramethylthiuramdisulfid:

Es wurde 2mal entweder aus Dimethylformamid oder Dichlormethan in der oben beschriebenen Weise umkristallisiert. Sodann wurde nach Kofler der Schmelzpunkt bestimmt. Es zeigte sich jedoch, daß die Kristalle andas Deckgläschen sublimierten (Bild 5) und bei einer Temperatur von 295°C porös wurden, um dann zwischen Objektträger und Deckgläschen wegzudiffundieren. Bei dem nochmaligen Versuch, einen Schmelzpunkt der an das Deckgläschen sublimierten Kristalle zu erhalten, zeigte sich das gleiche Ergebnis.

b) Cu-Dimethyldithiocarbamat:

Wir verfahren in gleicher Weise wie oben beschrieben und erhielten hinsichtlich des Schmelzpunktes das gleiche Ergebnis wie bei Cu-TMTD, jedoch war die Kristallform und -struktur der durch Sublimation erhaltenen Kristalle klarer und ausgeprägter (Bild 6).

Es muß noch erwähnt werden, daß man je nach Lösungsmittel bei der Umkristallisation verschiedene Kristallformen erhielt. Nach Mikrosublimation all dieser Kristalle wurde



Bild 7

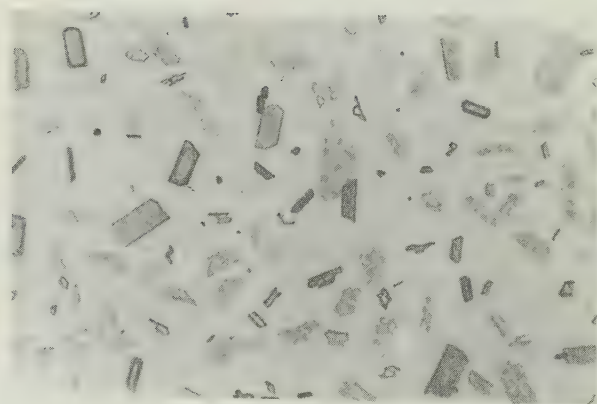


Bild 8

aber der Kupferkomplex mit dem typischen Verhalten, bei einer Temperatur von 295°C wegzudiffundieren, erhalten.

c) Cu-Tetraäthylthiuramdisulfid:

Es wurde 2mal umkristallisiert entweder in Aceton oder Toluol. Dabei erhielten wir nach Kofler für die Kristalle aus Aceton einen Schmelzpunkt von 175°C , für die Kristalle aus Toluol einen Schmelzpunkt von 159°C .

Alle hieraus durch Sublimation erhaltenen Kristalle (Bild 7) aber besaßen einen Schmelzpunkt von 193°C , gleichgültig, ob von den aus Aceton, oder aus Toluol umkristallisierten Kristallen ausgegangen wurde. Dieser entspricht dem von D o m a r und Mitarbeitern 1949 und A l h a und Mitarbeitern 1957 angegebenen.

d) Cu-Diäthylthiocarbamat:

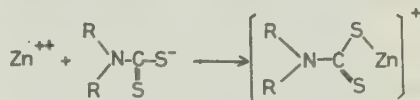
Es wurde in gleicher Weise wie bei Cu-TTD vorgegangen. Dabei zeigten wieder die durch Umkristallisieren entstandenen Kristalle je nach Lösungsmittel verschiedene Schmelzpunkte, wiederum lag aber der Schmelzpunkt der durch Sublimation erhaltenen Kristalle (Bild 8) beide Male bei 193°C .

Ebenso erhielten wir hier (c,d) je nach Lösungsmittel beim Umkristallisieren verschiedene Kristallformen, deren Schmelzpunkt nach der Mikrosublimation aber jedesmal bei 193°C lag.

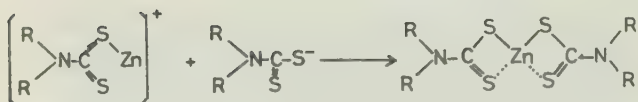
Die aus den Dithiocarbamaten gebildeten Kristalle zeigten bei der Sublimation eine bessere Ausbildung der Kristallform als die aus den Disulfiden entstandenen.

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, daß zur Identifikation der Kristalle nur der Schmelzpunkt der durch Sublimation erhaltenen Kristalle benutzt werden darf.

Weiter ist zu vermuten, daß sowohl aus den Monomeren wie aus den Dimeren, also aus den Dithiocarbamaten wie aus den Disulfiden die gleiche Kupferverbindung entsteht. Außerdem wird in der Literatur öfters erwähnt, daß bei dem Kupferkomplex der Dithiocarbamate 2 Formen existieren würden, die miteinander im Gleichgewicht ständen. So vermutete G o k s o y r (1955), daß multivalente Ionen, z.B. Kupfer oder Zink, Gleichgewichte in der folgenden Weise entstehen lassen:

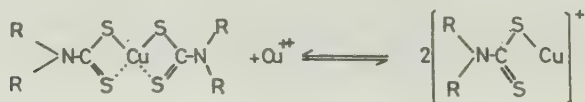


1:1 Komplex

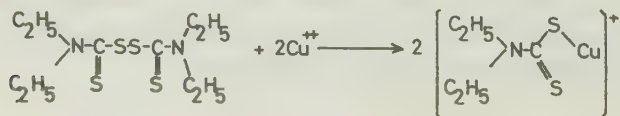


1:2 Komplex

Ebenso glaubten auch R e g e n a s s und Mitarbeiter (1955), daß im Falle des Kupferkomplexes 2 Formen existieren, die zueinander im Gleichgewicht stehen:



H a l d et al. (1948) nahmen an, daß Disulfiram (Antabus) mit Kupfersalzen in geeigneten Lösungen leicht CuDDC (Kupferdiäthylidithiocarbamat) bildet.

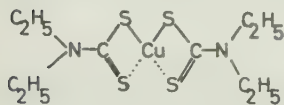


Eine Klärung der Frage, welcher Kupferkomplex z.B. nach Umsatz von Antabus mit Kupfersalzen vorliegt, erhofften wir uns durch eine Elementaranalyse.

10. Elementaranalyse zur Klärung der Konfiguration des Komplexes.

Zu 1 g Antabus (Tetraäthylthiuramdisulfid), gelöst in 5 ml Äther wurden 10 ml alkoholisches Kupferreagenz gegeben. Nach erfolgter Reaktion wurden die entstandenen Kristalle durch ein Mikrofilter von der überstehenden Lösung befreit, aus Toluol 2 mal umkristallisiert, wiederum von der überstehenden Lösung getrennt und im Exikator über konz. Schwefelsäure getrocknet.

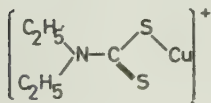
Für den 1:2 Komplex wäre zu erwarten:



Molekulargew. = 360,086

C = 33,30%
H = 5,5 %
S = 35,6 %
N = 7,9 %

Für den 1:1 Komplex:



Molekulargew. = 247,285

C = 24,3 %
H = 4,07 %
S = 25,9 %
N = 5,6 %

Die Elementaranalyse ergab Werte, die gut mit dem 1:1 Komplex übereinstimmen:

	C	H	S	N
gef.	23,74	4,01	25,12	5,59
ber.	24,3	4,07	25,9	5,6

Hieraus ergibt sich, daß nach unseren Versuchsbedingungen aus den Dimeren (TMTD und TTD) mit Kupfersalzen der Kupferkomplex der monomeren Dialkyldithiocarbamate gebildet wird und diese vorwiegend in der 1:1-Form vorliegen.

11. Dünnschichtchromatographischer Nachweis.

Die zur Kristallbildung verwendeten Reagentien erlauben auch einen Nachweis nach dünnschichtchromatographischer Auftrennung.

Als günstiges Streichmittel für die Dünnschichtplatten erwies sich Kieselgel G. M e r c k.

Als Laufmittel zur Auftrennung wurden geprüft:

Methanol, Äthanol, Äthylacetat, Diäthyläther, Chloroform, Pyridin, Propanol, Aceton, Benzol, Toluol, Tetrachlorkohlenstoff, Hexan, Petroäther und Wasser.

Die beste Auftrennung erhielten wir mit Chloroform. Die Laufzeit betrug hier 60 min. Als Sprühreagenz wird alkohol. Kupferreagenz (2 g CuCl_2 , 10 ml Äthanol, 2,5 ml konz. HCl d=1,19) verwendet.

Tetramethylthiuramdisulfid (TMTD) und Tetraäthylthiuramdisulfid (Antabus) waren leicht voneinander zu trennen, ebenso Dimethyldithiocarbamat und Diäthyldithiocarbamat, während es unmöglich war, Tetramethylthiuramdisulfid von Dimethyldithiocarbamat oder Tetraäthylthiuramdisulfid von Diäthyldithiocarbamat zu trennen.

Als R_f -Werte erhielten wir für: Tetramethylthiuramdisulfid 0,6
Dimethyldithiocarbamat
Tetraäthylthiuramdisulfid 0,7
Diäthyldithiocarbamat

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es unmöglich ist, das Monomer von dem Dimer mit jeweils dem gleichen Radikal, z.B. Diäthylthiocarbamat von Tetraäthylthiuramdisulfid zu trennen.

12. Prüfung der Methode mit Mageninhalt.

Zur Prüfung der Brauchbarkeit des entwickelten Nachweisverfahrens für forensische Zwecke wurde Antabus bzw. TMTD zu menschlichem Mageninhalt gegeben, in unserem Falle zu Mageninhalt einer Person, die an Leberatrophie gestorben war, und der keinerlei Medikamente und Gifte enthielt.

Zu ca. 50 g Mageninhalt wurde 0,5 g der jeweiligen Substanz (Antabus bzw. TMTD) hinzugefügt. Er wurde dann 2mal mit je 100 ml erwärmten (bessere Löslichkeit) Chloroform durchgeschüttelt; sodann wurde zentrifugiert, um eine bessere Trennung zwischen Mageninhalt (fest) und Extrakt (flüssig) zu erreichen; die beiden Extrakte wurden dann durch Filtrieren vom Mageninhalt befreit. Die vereinigten Filtrate wurden sodann auf dem Wasserbad eingedampft. Der pulvrig-schmierige Rückstand wurde erneut in wenig Chloroform gelöst, durch wasserfreies Natriumsulfat vom Wasser befreit und filtriert.

- a) Ungefähr 1 ccm des mit der jeweiligen Substanz angereicherten Chloroformextraktes wurde in der schon besprochenen Weise auf dem Objektträger zur Reaktion gebracht. In beiden Fällen bildeten sich die typischen Kristalle des Cu-TMTD bzw. Cu-Antabus-Komplexes. Als etwas störend erwies sich das reichlich Fett im Mageninhalt, das beim Ausschütteln mit Chloroform natürlich auch in Lösung ging und die Zeit der Komplexbildung etwas verzögerte.
- b) Ca. 0,03 ml wurden zum dünnschichtchromatographischen Nachweis verwendet. Dabei konnte gleichfalls Antabus bzw. TMTD nachgewiesen werden.

- c) Zu den restlichen Teilen des Filtrates wurde etwas mehr als die gleiche Menge des alkoholischen Kupferreagenz hinzugefügt. Nach ca. 3 Std. wurden die entstandenen Kristalle durch Filtrieren von der überstehenden Lösung befreit, umkristallisiert und die Schmelzpunkte bestimmt. Dabei erhielt man für:

1. Tetramethylthiuramdisulfid (TMTD):

Die durch Sublimation erhaltenen Kristalle begannen bei einer Temperatur von 295°C porös zu werden und zwischen Objektträger und Deckgläschen wegzudiffundieren. Die Kristallform war die gleiche wie die, die mit reinem TMTD erhalten wurde.

2. Tetraäthylthiuramdisulfid (Antabus):

Die durch Mikrosublimation gereinigten Kristalle zeigten einen Schmelzpunkt von 189°C , die Kristallform war die gleiche wie die, die wir mit reinem Antabus erhalten haben:

Nach den aufgeführten Eigenschaften ist auf Grund der Kristallform und des Schmelzpunktes eine gute Unterscheidung von den gleichfalls kristallinen Kupferkomplex bildenden Äthandithioläthern möglich (Cu-Komplex von: Äthandithiol-diäthyläther $F = 129-130^{\circ}\text{C}$; Äthandithiol-methyläthyläther $F = 116^{\circ}\text{C}$).

13. Arbeitsanleitung

für den Nachweis von Tetramethylthiuramdisulfid (TMTD)
Dimethyldithiocarbamat
Tetraäthylthiuramdisulfid (Antabus)
und
Diäthyldithiocarbamat
im Mageninhalt.

1. Den zu untersuchenden Mageninhalt 2mal mit je 100 ml erwärmtem Chloroform ausschütteln, zentrifugieren und die Filtrate mit wasserfreiem Natriumsulfat vom Wasser befreien und filtrieren.

2. Das Filtrat auf dem Wasserbad verdampfen bis zum pulvrig schmierigen Rückstand.
3. Diesen erneut in wenig Chloroform lösen und mit 1 ml Prüfung auf dem Objektträger wie folgt:
 - 2 Tropfen Chloroformextrakt auf dem Objektträger verdampfen lassen und
 - 2 Tropfen wässriges Kupferreagenz nach T s c h u g a e f f (2 g CuCl_2 , 10 ml H_2O , 2,5 ml konz. HCl d = 1,19) hinzugeben.

Beobachten der gebildeten Kristalle.

4. Mit ca. 0,01 ml Prüfung auf der Dünnschichtplatte. Sprühreagenz alkohol. Kupferreagenz (2 g CuCl_2 , 10 ml Äthanol, 2,5 ml konz. HCl d = 1,19). R_f -Wert für TMTD und Dimethyldithiocarbamat = 0,6, R_f -Wert für Antabus und Diäthyldithiocarbamat = 0,7.

5. Mit dem Rest Umsatz mit alkohol. Kupferreagenz. Nach erfolgter Kristallbildung (nach ca. 3 Std.) umkristallisieren mit den entsprechenden Lösungsmitteln;

- a) bei Antabus und Diäthyldithiocarbamat mit Aceton oder Toluol,
- b) bei TMTD und Dimethyldithiocarbamat mit Dimethylformamid oder Dichlormethan.

6. Bestimmung des Schmelzpunktes der durch Sublimation erhaltenen Kristalle nach Kofler.

- a) bei Antabus (TTD) oder Diäthyldithiocarbamat $F = 190^\circ\text{C}$,
- b) bei TMTD oder Dimethyldithiocarbamat kein Schmelzpunkt, sondern Wegdiffundieren der Kristalle zwischen Objektträger und Deckgläschen ab 295°C .

14. Zusammenfassung

Die Dithiocarbamate und die ihnen chemisch verwandten Thiuramdisulfide, insbesondere Antabus und Thiuram, spielen in der Schädlingsbekämpfung sowie in der Medizin eine große Rolle.

Vergiftungen sind öfters beobachtet worden. Diese beruhen z.T. auf einer ungewöhnlich starken Reaktion bei gleichzeitigem Alkoholgenuß. Der sichere, auch empfindliche Nachweis der genannten Verbindungen ist damit für die gerichtliche Medizin von großer Bedeutung. Fast ausschließlich wurde bisher hierfür eine Farbreaktion mit Kupfersalzen verwendet. Kolorimetrische Reaktionen haben für forensische Zwecke keine hinreichende Spezifität. Da sich bei der Reaktion der Thiurame und Dithiocarbamate mit Kupfersulfat nicht nur Farbkomplexe in Lösung, sondern auch kristallisierte Komplexe gewinnen lassen, prüften wir die Bedingungen zur Bildung der Kristalle. Es zeigte sich, daß Antabus und Diäthylthiocarbamat einerseits, sowie Thiuram und Dimethyldithiocarbamat andererseits unter den angewandten Bedingungen Kristallkomplexe bilden, von denen Schmelzpunkt, sowie Strukturformel festgelegt werden konnten. Die Farbreaktion ist auch für einen dünnschichtchromatographischen Nachweis der Methyl- bzw. Äthylverbindungen brauchbar. Eine Unterscheidung zwischen den Monomeren und Dimeren ist auf dem angegebenen Weg nicht möglich.

Literaturverzeichnis

Alha, A.R., Hjelt, E. und Tamminen V.

Disulfiram-Alcohol Intoxication.

Acta pharmacol. et toxicol. 13, 277 (1957)

Barr, H.E., Clark, P.J. und Jacks H.

Determination of Tetramethylthiuramdisulfide and Dimethyldithiocarbamate Spray Residues on Apples.

New Zealand J.Sci.Technol. 38 B, 425 (1957)

Beilstein

Handbuch der organischen Chemie

Band IV 122, 76 (337), Springer Verlag Berlin 1942

Büttner H.

Äthanolunverträglichkeit beim Menschen nach Sulfonylharnstoff.

Dtsch.Arch. für klin. Med. 207, 1 (1961)

Callan, Th. und Russel Henderson J.A.

A new reagent for the colorimetric determination of minute amounts of copper.

Analyst 54, 650 (1929)

Casier, H. und Polet H.

Influence of disulfiram (antabuse) on the metabolism of labelled ethylalcohol in the mouse.

Arch. intern. pharmacodynamie 113, 438 (1958)

Chapuis, R. und Solms H.

Quelques considerations sur le traitement de l'alcoolisme par l'Abstinyl.

Schweiz.med.Wschr. 1949, 1149

Debus, H.

Über die Verbindung der Sulfocarbaminsäure.

Ann.Chem.. 73, 26 (1850)

Delepine, M.

Metallic salts of dithiocarbamic acids; preparations of aliphatic isothiocyanates.

Compt. rend. 144, 1125 (1907)

Divatia, K.J., Hine, C.H. and Burbridge Th.N.

A simple Method for the determination of tetraethylthiuramdisulfide (antabuse) and blood levels obtained experimentally in animals and clinically in man.

J.Lab.Clin.Med. 39, 974 (1952)

Domar, G., Fredga, A. and Linderholm H.

A method for quantitative determination of tetraethylthiuramdisulfide (antabuse, abstiny) and its reduced form, diethyldithiocarbamic acid, as found in excreta.

Acta Chem.Scand. 3, 1441 (1949)

Eldjarn, L.

The metabolism of tetraethylthiuramdisulfide (antabuse, aversan) in man, investigated by means of radioactive sulfur.

Scand.J.Clin.Lab.Invest. 2, 202 (1950)

Firestone, D. and Vollmer P.J.

Infrared determination of tetramethylthiuramdisulfide in commercial Dithiocarbamate. Formulations by the potassium bromide disk technique.

J. Assoc. Offic. Agr. Chemists. 39, 866 (1956)

Fischer, R. und Brantner H.

Untersuchungen über den Nachweis und das Verhalten von Tetraäthylthiuramdisulfid (TTD) im Organismus.

Die Naturwissenschaften 50, 551 (1963)

Fredga, A.

Some observations on tetraethylthiuramdisulfide.

Rec.trav.chim. 69, 416 (1950)

Geldmacher-v.Mallinckrodt, M.

Nachweis von Systox und Metasystox mit Hilfe von Schwermetall-Komplexverbindungen.

Vortrag auf der 41. Tagung der dtsh.Gesellschaft für gerichtliche und soziale Medizin vom 30.9. bis 3.10.1962 in Münster/Westf.

Geldmacher-v.Mallinckrodt, M. und Weigel, U.

Nachweis von Systox und Metasystox durch Schwermetall-Komplexverbindungen.

Arch. Toxikol. 20, 114-126 (1963)

Goksoyr, J.

The effect of some dithiocarbamyl compounds on the metabolism of fungi.

J.Physiol.Pantarum 8, 719 (1955)

Gordon, R.M.

Observations on the treatment of scabies.

Brit.Med.J. 1942, 685

Guy, H.G.

Thiuramsulfids as repellents to leaf-feeding insects.

J.Econ.Entomol. 29, 467 (1936)

Guy, H.G.

Investigation of organic compounds as insecticides.

Univ.Del.Agr.Exptl.Sta.Bull. 1937, 206

Hald, J., Jacobsen, E. and Larsen V.

The sensitizing effect of tetraethylthiuramdisulfide.

Acta pharmacol. et toxicol. 4, 285 (1948)

Hine, H., Anderson, H.H., Macklin, E.A., Burbridge, Th.,
Simon, A. and Bowman K.M.

Some observations on the effect of small doses of alcohol
in patients receiving tetraethylthiuramdisulfide (antabuse).
J.pharmacol.exper.therap. 98, 13 (1950)

Iijima, T.

J.Soc.Rubber Ind.Japan 29, 14 (1956) und

Iijima, T. und Eguchi, T.

Nippon Gomo Kyokaishi 29, 551 (1956)

zit:

Akerström, S. und Lindahl, P.E.B.

A convenient method for determination of tetramethylthiuram-
disulfide.

Acta Chem.Scand. 16, 1206 (1962)

Illehmman-Christ, A. und Pribilla O.

Zur Problematik der Antabus-Alkoholreaktion unter besonderer
Berücksichtigung der tödlichen Zwischenfälle.

Arch.Toxikol. 14, 406 (1952/54)

Jacobsen, E. und Martensen Larsen O.

Treatment of alcoholism with tetraethylthiuramdisulfide.

Acta pharmacol. et toxicol. 4, 305 (1948)

Johnston, C.D. und Prickett C.S.

The production of carbon disulfide from tetraethylthiuram-
sulfide (antabuse) by rat liver.

Biochim.Biophys. Acta 2, 219 (1952)

Kalasheva, A.V.,

Zavodskaye Lab. 22, 420 (1956)

zit. aus:

Akerström, S. and Lindahl P.E.B.

A convenient method for determination of tetramethylthiuram-
disulfide.

Acta Chem. Scand. 16, 1206 (1962)

Keppel, G.E.

Report on tetramethylthiuramdisulfide.
J.Assoc.Offic.Agr.Chemists. 39, 709 (1956)

Kjelgard, N.O.

Inhibition of aldehyde oxidase from liver by
tetraethylthiuram disulfide (antabuse)
Acta Pharmacol. Toxicol. 5, 397 (1949)

La Coste, R., Earning, M.H. and Wiberley S.E.

Absorbance of Diethyldithiocarmate colored complexes
of some metals.
Annal.Chem. 23, 871(1951).

Lecop, M.R.

Le role de l'acetaldehyde dans les manifestations liees
aux perturbations du metabolisme de l'alcohol ethylique.
Compt. rend. 229, 852 (1949)

Linderholm, H. and Berg K.

A method for determination of disulfide and diethyldithio-
carbamate in blood and urine. Some studies on the metabolism
of tetraethylthiuramdisulfide.
Scand.J.Clin. u. Lab.Invest. 3, 96 (1951)

Lowen, W.K.

Determination of Thiram in Ferbam.
J.Assoc.Offic.Agr.Chemists. 44, 584 (1961)

Macklin, E.A. et al.

Cardiovascular complications of tetraethylthiuramdisulfide
(antabuse) treatment of alcoholism.
J.Amer.Med.Ass. 146, 1377 (1951)

Martin H.

The scientific principles of crop protections, 4 th Ed.,
Edward Arnold Ltd., London 1959, p.128

Moeschlin Sven

Klinik und Therapie der Vergiftungen, S. 299

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964

Nelson, E.E.

Pressor response to acetaldehyde and its potentiation
by cocain.

Proc.Soc.Exper.Biol.et Med. 52, 23 (1943)

Nowinski, W.W., Edwards, T.P. and Ellis, J.P.

(1950) Fed. Proc., 9, 95

zit:

Williams, R.T.

Detoxication Mechanism,

S. 42, Chapman and Hall Ltd. London 1959

Ovenston, T.C.J. und Parker C.A.

Notes on the spectrophotometric determination of
copper as diethyldithiocarbamate.

Anal. Chim. Acta 4, 135 (1950)

Regenass, W., Fallab, S. and Erlenmeyer H.

Stability and kinetics in komplex formation reactions.

IV. Exchange experiments with N,N-dipropyldithiocarbamate
complexes.

Helv.Chim.Acta 38, 1448 (1955)

Rosenmund H. und Siegenthaler W.

Persönliche Mitteilungen

zit:

Moeschlin, S.

Klinik und Therapie der Vergiftungen,

S. 299, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964

Salvesen, B. und Domange L.

Dosage colorimetrique du disulfirame.

Ann.pharm.franc. 13, 499 (1955)

Seibert, R.A., Huggins, R.A. and Bryan A.R.

The role of acetaldehyde in the TETD-Ethylalcohol
Syndrome.

Arch.int.pharmacodyn. 89, 426 (1952)

Siegenthaler, W. und Koller F.

Zur medikamentösen Behandlung des Alkoholismus
mit Antabus.

Schweiz.med.Wschr. 84, 213 (1954)

Souci, S.W. und Mergenthaler E.

Fremdstoffe in Lebensmitteln.

S. 127,193, Verlag J.F.Bergmann, München 1958

Scheele, W. und Gensch Ch.

Über die quantitative Analyse von Kautschuk-Hilfsstoffen.
Kautschuk und Gummi.

Wissenschaft und Technik 7, 122 (1954)

Scheele, W. und Gensch Ch.

Über die quantitative Bestimmung von Kautschuk-Hilfs-
stoffen.

Wissenschaft und Technik 6, 147 (1953)

Stepanova, V.B.

Trudy Nauch.Issledovatd.Inot.Rezin.Prom. 2, 194 (1955)

zit:

Lindahl, P.E.B. und Akerström S.

A convenient method for determination of tetramethylthiuram
disulfide.

Acta Chem. Scand. 16, 1206 (1962)

Tamminen, V. und Hjelt E.

Snomen Kemistilehti: 3-4, 39 B 1950

zit:

Alha, A.R., Jhelt, E. and Tamminen V.

Disulfiram-Alcohol Intoxication

Acta pharmacol. et toxicol. 13, 277-288 (1957)

Tschugaeff, L.

Über Komplexverbindungen organischer Disulfide.

Ber.dtsch.chem.Ges. 41, 2222 (1908)

Waris, E.

Nord.Med. 51, 455 (1954)

zit:

Moeschlin, S.

Klinik und Therapie der Vergiftungen,

S. 299, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964

Zucker H.D. and Feldmann D.J.

Present-day medical management of alcoholism.

J.Amer.Med.Ass. 153, 895 (1953)

Lebenslauf

Ich, Hans Konrad Amon, Sohn des Zahnarztes Jakob Amon und seiner Ehefrau Ottilie Amon, geborene Rödl, wurde am 18. Mai 1940 in Bamberg geboren. 1946 trat ich in die Volksschule in Hirschaid ein. Von 1950 bis 1959 besuchte ich das Alte Gymnasium in Bamberg, wo ich 1959 die Reifeprüfung ablegte. Im Herbst 1959 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen, wo ich nach fünf Semestern das Physikum ablegte. Nach weiteren fünf klinischen Semestern mache ich jetzt mein Staatsexamen, das ich Ostern 1965 beendet haben werde.

Offsetdruck - Fotodruck

Josef Hogl

8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck - Fotodruck

- J. H o g l, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Telefon 22990 -